

MATRIX METALLOPROTEINASES INHIBITOR**Publication number:** JP2000256122**Publication date:** 2000-09-19**Inventor:** INOMATA SHINJI**Applicant:** SHISEIDO CO LTD**Classification:**

- International: A61K8/96; A61K8/00; A61K8/97; A61K31/00;
A61K36/53; A61P43/00; A61Q1/00; A61Q1/02;
A61Q1/12; A61Q5/00; A61Q19/00; A61Q19/08;
A61Q19/10; A61K8/96; A61K8/00; A61K31/00;
A61K36/185; A61P43/00; A61Q1/00; A61Q1/02;
A61Q1/12; A61Q5/00; A61Q19/00; A61Q19/08;
A61Q19/10; (IPC1-7): A61K7/00; A61K7/02; A61K7/06;
A61K7/48; A61K7/50; A61K35/78; A61P43/00

- European:**Application number:** JP19990054949 19990303**Priority number(s):** JP19990054949 19990303[Report a data error here](#)**Abstract of JP2000256122**

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject inhibitor against matrix metalloproteinases belonging to a gelatinase group which excels in cutaneous senility preventive or improving action and is highly safe and is useful in basic cosmetics or makeup cosmetics by including an extract from *Thymus serpyllum* L. **SOLUTION:** This inhibitor is obtained by including preferably 0.0001-20.0 wt.%, more preferably 0.001-10.0 wt.% of an extract from *Thymus serpyllum* subsp. *quincecostatus* (botanical name: *Thymus serpyllum* L.) as a dry matter. The above extract is obtained by immersing or heating under reflux the whole grass of the above plant in or with an extraction solvent such as ethanol followed by filtration and then concentrating the filtrate. This inhibitor is useful in hair cosmetics, bath preparations, etc.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-256122

(P2000-256122A)

(43) 公開日 平成12年9月19日 (2000.9.19)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
A 6 1 K	7/00	A 6 1 K	7/00 K 4 C 0 8 3
	7/02		7/02 4 C 0 8 8
	7/06		7/06
	7/48		7/48
	7/50		7/50
審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 8 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平11-54949

(22) 出願日 平成11年3月3日 (1999.3.3)

(71) 出願人 000001959

株式会社資生堂

東京都中央区銀座7丁目5番5号

(72) 発明者 猪股 慎二

神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株
式会社資生堂第一リサーチセンター内

(74) 代理人 100090527

弁理士 館野 千恵子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤

(57) 【要約】

【課題】 皮膚の老化に大きな影響を与えるゼラチナーゼ群またはストロムライシン群に属するマトリックスメタロプロテアーゼ (Matrix metalloproteinases; MMPs) の活性を阻害して皮膚の老化を防止することのできるマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤を提供する。

【解決手段】 イブキジャコウソウ (学名: Thymus serpyllum L.) の抽出物よりなるものとする。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 イブキジャコウソウ（学名：Thymus serpyllum L.）の抽出物よりなることを特徴とするゼラチナーゼ群に属するマトリックスメタロプロテアーゼ（MMPs）阻害剤。

【請求項2】 請求項1記載の抽出物よりなることを特徴とするエラスチン分解抑制剤。

【請求項3】 請求項1記載の抽出物よりなることを特徴とするラミニン分解抑制剤。

【請求項4】 請求項1記載の抽出物よりなることを特徴とする基底膜分解抑制剤。

【請求項5】 イブキジャコウソウ（学名：Thymus serpyllum L.）の抽出物よりなることを特徴とするストロムライシン群に属するマトリックスメタロプロテアーゼ（MMPs）阻害剤。

【請求項6】 請求項5記載の抽出物よりなることを特徴とするプロテオグリカン分解抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤に関し、さらに詳しくは、皮膚の老化に大きな影響を与える特定のマトリックスメタロプロテアーゼ（Matrix metalloproteinases；MMPs）の活性を阻害して皮膚の老化を防止することのできるマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤に関する。本発明のマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤は、基礎化粧品をはじめ、メイクアップ化粧品、頭髮用化粧品、浴剤などに好適に使用しうるものである。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】皮膚の老化に伴う変化、即ち、シワ、くすみ、きめの消失、弾力性の低下等に、従来より紫外線が大きく関与していることが知られている。これらの変化をミクロ的に見れば、コラーゲン、エラスチン等の真皮マトリックス成分の減少、変性、さらには基底膜損傷や表皮肥厚が起こっている。

【0003】近年研究が進み、この変化を誘導する因子として、特にマトリックスプロテアーゼの関与が指摘されてきている。マトリックスプロテアーゼには多くの種類が知られており、構造的、機能的特徴に共通点を有しているものの、それぞれの基質蛋白が異なっている（宮崎香、生化学68巻12号、PP1791-1807（1996））。マトリックスメタロプロテアーゼの中でも、MMP1は、皮膚真皮マトリックスの主な構成成分であるタイプI、IIIコラーゲンを分解し、ゼラチナーゼ群に属するMMP2、9は基底膜成分であるタイプIVコラーゲンやラミニン、真皮マトリックス成分のエラスチン等を分解し、さらにストロムライシン群に属するMMP3、10はプロテオグリカンやタイプIVコラーゲン、ラミニン等を分解する酵素として知られている

が、その発現は紫外線の照射により大きく増加し、紫外線による細胞外マトリックスの減少変性の原因の一つとなり、皮膚のシワの形成等の大きな要因の一つであると考えられている（Gary J.Fisher et al. Nature,379(25),335(1996)；Gary J.Fisher et al. The New England Journal of Medicine,337(20),1419(1997)）。このようにMMPs活性の阻害は種々の細胞外マトリックスを保護し、皮膚の老化を防ぐうえで重要である。ところが、従来の抗老化薬剤には、線維芽細胞を活性化し、コラーゲンの産生量を増加させる機序を持ったものは多く認められるが、各々のMMPs活性の阻害に着目したものは存在していない。そこで、我々は、より効果的な抗老化薬剤の開発をめざして、各々のMMPsの阻害作用を有するマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤の開発を行った。したがって、本発明の目的は、皮膚の老化の予防や改善作用に優れ、かつ安全性の高いマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】そこで本発明者らは、これらの問題を解決するため、広く種々の物質について各々のMMPs活性阻害に基づく抗老化作用を検討した結果、イブキジャコウソウ（学名：Thymus serpyllum L.）の抽出物が優れたMMPs活性阻害性を有していることを見出し、本発明を完成した。

【0005】すなわち本発明は、イブキジャコウソウ（学名：Thymus serpyllum L.）の抽出物よりなることを特徴とするゼラチナーゼ群に属するマトリックスメタロプロテアーゼ（MMPs）阻害剤、およびイブキジャコウソウ（学名：Thymus serpyllum L.）の抽出物よりなることを特徴とするストロムライシン群に属するマトリックスメタロプロテアーゼ（MMPs）阻害剤である。

【0006】本発明において、ゼラチナーゼ群に属するマトリックスメタロプロテアーゼ（MMPs）阻害剤の応用としては、エラスチン分解抑制剤、ラミニン分解抑制剤および基底膜分解抑制剤としての適用が可能である。また、ストロムライシン群に属するマトリックスメタロプロテアーゼ（MMPs）阻害剤の応用としては、プロテオグリカン分解抑制剤およびラミニン分解抑制剤としての適用が可能である。また、これらはシワの防御と改善を目的とした抗シワ剤としても適用が可能である。

【0007】以下、本発明の構成について詳述する。本発明に用いられるイブキジャコウソウ（学名：Thymus serpyllum L.）は、シソ科タイム属に属する植物である。イブキジャコウソウの抽出物がゼラチナーゼ群に属するMMPs活性阻害およびストロムライシン群に属するMMPs活性阻害に基づく抗老化作用を有していることは今まで知られておらず、今回本発明者らがはじめて見出したものである。

【0008】本発明に用いられるイブキジャコウソウの抽出物は、植物全草を抽出溶媒と共に浸漬または加熱還流した後、濾過し、濃縮して得られる。本発明に用いられる抽出溶媒は、通常抽出に用いられる溶媒であれば何でもよく、特にメタノール、エタノール等のアルコール類、含水アルコール類、アセトン、酢酸エチルエステル、1,3-ブチレングリコール等の有機溶媒を単独あるいは組み合わせる用いることができる。

【0009】本発明のマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤は老化防止化粧料として用いることを好適とし、その場合のイブキジャコウソウの抽出物の配合量は、外用剤全量中、乾燥物として0.0001~20.0重量%、好ましくは0.001~10.0重量%である。0.0001重量%未満であると、本発明でいう効果が十分に発揮されず、20.0重量%を超えると製剤化が難しいので好ましくない。また、10.0重量%以上配合してもさほど大きな効果の向上はみられない。

【0010】また、本発明のマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤には、上記必須成分以外に、通常化粧品や医薬品等の皮膚外用剤に用いられる成分、例えば、美白剤、保湿剤、酸化防止剤、油性成分、紫外線吸収剤、界面活性剤、増粘剤、アルコール類、粉末成分、色剤、水性成分、水、各種皮膚栄養剤等を必要に応じて適宜配合することができる。

【0011】その他、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、グルコン酸等の金属封鎖剤、カフェイン、タンニン、ペラバミル、トラネキサム酸およびその誘導体、甘草抽出物、グラブリジン、カリンの果実の熱水抽出物、各種生薬、酢酸トコフェロール、グリチルリチン酸およびその誘導体またはその塩等の薬剤、ビタミンC、アスコルビン酸リン酸マグネシウム、アスコルビン酸グルコシド、アルブチン、コウジ酸等の他の美白剤、グルコース、フルクトース、マンノース、ショ糖、トレハロース等の糖類なども適宜配合する

ことができる。

【0012】本発明のマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤は、例えば軟膏、クリーム、乳液、ローション、パック、浴用剤等、従来皮膚外用剤に用いるものであればいずれでもよく、剤型は特に問わない。

【0013】

【実施例】次に実施例によって本発明をさらに詳細に説明する。なお、本発明はこれにより限定されるものではない。配合量は重量%である。実施例に先立ち、本発明の植物抽出物のMMP9およびMMP3活性阻害効果に関する試験方法とその結果について説明する。

【0014】1. 試料の調製

(1) イブキジャコウソウ抽出液

イブキジャコウソウの全草50gを、室温で1週間エタノールに浸漬し、抽出液を濃縮し、エタノール抽出物1.5gを得た。この抽出物をDMSOに2%溶かし、この溶液を希釈して濃度を調整し、これを用いて以下の実験を行った。

【0015】2. MMPs活性阻害効果の試験方法およびその結果

測定にはヤガイ製のIV型コラゲナーゼ、ストロメリシン-1測定キットを用いた。被験物質をジメチルスルホキシドに溶解し、2重量%溶液とし、測定用緩衝液(0.4M NaCl, 10mM CaCl₂を含むpH7.4の0.1Mトリス)で所定濃度に希釈した。用いた酵素はヤガイ製のヒト細胞由来のMMP3, MMP9である。被験物質を含んでいない反応系での基質分解率に対する被験物質を含んだ系での基質分解率の割合より、被験物質の活性阻害率を測定した。その結果を表1に示す。また参考例として、MMPs阻害作用がよく知られている物質であるエチレンジアミン四酢酸(EDTA)についても、上記と同様の試験を行った。その結果を併せて表1に記す。

【0016】

【表1】

試料	濃度(%)	酵素	阻害率(%)
イブキジャコウソウエキス	0.005	MMP9	26
イブキジャコウソウエキス	0.05	MMP9	100
EDTA	0.005	MMP9	0
EDTA	0.05	MMP9	90
イブキジャコウソウエキス	0.005	MMP3	12
イブキジャコウソウエキス	0.05	MMP3	85
EDTA	0.005	MMP3	0
EDTA	0.05	MMP3	82

【0017】表1より明らかなように、イブキジャコウソウ抽出物のMMP9およびMMP3阻害効果は、ED

TAのMMP9およびMMP3阻害効果と同等以上であった。以下に、種々の剤型の本発明によるマトリックス

メタロプロテアーゼ阻害剤の処方例を実施例として説明する。

【0018】

実施例1 クリーム

(処方)

ステアリン酸	5.0	重量%
ステアリルアルコール	4.0	
イソプロピルミリステート	18.0	
グリセリンモノステアリン酸エステル	3.0	
プロピレングリコール	10.0	
イブキジャコウソウ		
1,3-ブチレングリコール50%水溶液抽出物	0.01	
苛性カリ	0.2	
亜硫酸水素ナトリウム	0.01	
防腐剤	適量	
香料	適量	
イオン交換水	残余	

(製法) イオン交換水にプロピレングリコールとイブキジャコウソウ1,3-ブチレングリコール50%水溶液抽出物と苛性カリを加え溶解し、加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を徐々に加え、全部加え終わってから

しばらくその温度に保ち反応を起こさせる。その後、ホモミキサーで均一に乳化し、よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

【0019】

実施例2 クリーム

(処方)

ステアリン酸	2.0	重量%
ステアリルアルコール	7.0	
水添ラノリン	2.0	
スクワラン	5.0	
2-オクチルドデシルアルコール	6.0	
ポリオキシエチレン(25モル)		
セチルアルコールエーテル	3.0	
グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0	
プロピレングリコール	5.0	
イブキジャコウソウエタノール抽出物	0.05	
亜硫酸水素ナトリウム	0.03	
エチルパラベン	0.3	
香料	適量	
イオン交換水	残余	

(製法) イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備

乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

【0020】

実施例3 クリーム

(処方)

固形パラフィン	5.0	重量%
ミツロウ	10.0	
ワセリン	15.0	
流動パラフィン	41.0	
グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0	
ポリオキシエチレン(20モル)		
ソルビタンモノラウリン酸エステル	2.0	
石けん粉末	0.1	

硼砂	0.2
イブキジャコウソウアセトン抽出物	0.05
イブキジャコウソウエタノール抽出物	0.05
亜硫酸水素ナトリウム	0.03
エチルパラベン	0.3
香料	適量
イオン交換水	残余

(製法) イオン交換水に石けん粉末と硼砂を加え、加熱溶解して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相をかきまぜながら徐々に加え反応を行う。反応終了後、ホモミキサ

ーで均一に乳化し、乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

【0021】

実施例4 乳液

(処方)

ステアリン酸	2.5 重量%
セチルアルコール	1.5
ワセリン	5.0
流動パラフィン	10.0
ポリオキシエチレン (10モル)	
モノオレイン酸エステル	2.0
ポリエチレングリコール1500	3.0
トリエタノールアミン	1.0
カルボキシビニルポリマー	0.05

(商品名: カーボボール941, B.F. Goodrich Chemical company)

イブキジャコウソウ酢酸エチルエステル抽出物	0.01
亜硫酸水素ナトリウム	0.01
エチルパラベン	0.3
香料	適量
イオン交換水	残余

(製法) 少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解する(A相)。残りのイオン交換水にポリエチレングリコール1500とトリエタノールアミンを加え、加熱溶解して70℃に保つ(水相)。他の成分を混

合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備乳化を行い、A相を加えホモミキサーで均一乳化し、乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

【0022】

実施例5 乳液

(処方)

マイクロクリスタリンワックス	1.0 重量%
密ロウ	2.0
ラノリン	20.0
流動パラフィン	10.0
スクワラン	5.0
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	4.0
ポリオキシエチレン (20モル)	
ソルビタンモノオレイン酸エステル	1.0
プロピレングリコール	7.0
イブキジャコウソウアセトン抽出物	10.0
亜硫酸水素ナトリウム	0.01
エチルパラベン	0.3
香料	適量
イオン交換水	残余

(製法) イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し、加

熱融解して70℃に保つ(油相)。油相をかきまぜながらこれに水相を徐々に加え、ホモミキサーで均一に乳化

する。乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

【0023】

実施例6 ゼリー

(処方)

95%エチルアルコール	10.0	重量%
ジプロピレングリコール	15.0	
ポリオキシエチレン(50モル)		
オレイルアルコールエーテル	2.0	
カルボキシビニルポリマー	1.0	
(商品名: カーボボール940, B.F. Goodrich Chemical company)		
苛性ソーダ	0.15	
Ｌ-アルギニン	0.1	
イブキジャコウソウ		
50%エタノール水溶液抽出物	7.0	
2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾ		
フェノンスルホン酸ナトリウム	0.05	
エチレンジアミンテトラアセテート・		
3ナトリウム・2水	0.05	
メチルパラベン	0.2	
香料	適量	
イオン交換水	残余	

(製法) イオン交換水にカーボボール940を均一に溶解し、一方、95%エタノールにイブキジャコウソウ50%エタノール水溶液抽出物、ポリオキシエチレン(50モル)オレイルアルコールエーテルを溶解し、水相に

添加する。次いで、その他の成分を加えたのち苛性ソーダ、Ｌ-アルギニンで中和させ増粘する。

【0024】

実施例7 美容液

(処方)

(A相)

エチルアルコール(95%)	10.0	重量%
ポリオキシエチレン(20モル)		
オクチルドデカノール	1.0	
パントテニールエチルエーテル	0.1	
イブキジャコウソウメタノール抽出物	1.5	
メチルパラベン	0.15	

(B相)

水酸化カリウム	0.1
---------	-----

(C相)

グリセリン	5.0
ジプロピレングリコール	10.0
亜硫酸水素ナトリウム	0.03
カルボキシビニルポリマー	0.2

(商品名: カーボボール940, B.F. Goodrich Chemical company)

精製水

残余

(製法) A相、C相をそれぞれ均一に溶解し、C相にA相を加えて可溶化する。次いでB相を加えたのち充填を

行う。

【0025】

実施例8 バック

(処方)

(A相)

ジプロピレングリコール	5.0	重量%
ポリオキシエチレン(60モル)硬化ヒマシ油	5.0	

(B相)

イブキジャコウソウメタノール抽出物	0.01
オリーブ油	5.0
酢酸トコフェロール	0.2
エチルパラベン	0.2
香料	0.2
(C相)	
亜硫酸水素ナトリウム	0.03
ポリビニルアルコール	13.0
(ケン化度90、重合度2,000)	
エタノール	7.0
精製水	残余

(製法) A相、B相、C相をそれぞれ均一に溶解し、A相にB相を加えて可溶化する。次いでこれをC相に加えたのち充填を行う。

【0026】実施例9 固形ファンデーション

(処方)

タルク	43.1	重量%
カオリン	15.0	
セリサイト	10.0	
亜鉛華	7.0	
二酸化チタン	3.8	
黄色酸化鉄	2.9	
黒色酸化鉄	0.2	
スクワラン	8.0	

イソステアリン酸	4.0
モノオレイン酸POEソルビタン	3.0
オクタン酸イソセチル	2.0
イブキジャコウソウエタノール抽出物	1.0
防腐剤	適量
香料	適量

(製法) タルク～黒色酸化鉄の粉末成分をブレンダーで十分混合し、これにスクワラン～オクタン酸イソセチルの油性成分、イブキジャコウソウエタノール抽出物、防腐剤、香料を加え良く混練した後、容器に充填、成型する。

【0027】

実施例10 乳化型ファンデーション(クリームタイプ)

(処方)

(粉体部)

二酸化チタン	10.3	重量%
セリサイト	5.4	
カオリン	3.0	
黄色酸化鉄	0.8	
ベンガラ	0.3	
黒色酸化鉄	0.2	

(油相)

デカメチルシクロペンタシロキサン	11.5
流動パラフィン	4.5
ポリオキシエチレン変性ジメチルポリシロキサン	4.0

(水相)

精製水	50.0
1,3-ブチレングルコール	4.5
イブキジャコウソウエタノール抽出物	1.5
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	3.0
防腐剤	適量
香料	適量

(製法) 水相を加熱攪拌後、十分に混合粉碎した粉体部を添加してホモキサー処理する。更に加熱混合した油相を加えてホモキサー処理した後、攪拌しながら香料を添加して室温まで冷却する。

【0028】

【発明の効果】以上説明したように、本発明のマトリッ

クスメタロプロテアーゼ阻害剤は、優れたMMP9活性阻害効果およびMMP3活性阻害効果を有しており、MMPsによる皮膚細胞外マトリックス成分の分解を防止して、弾力のある、シワやたるみのない皮膚を維持することができ、皮膚の老化を防止し、若々しい肌の状態を維持することのできるものである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-ド (参考)
A 6 1 P 43/00		A 6 1 K 31/00	6 4 3 B
A 6 1 K 35/78		35/78	Q

F タ-ム (参考) 4C083 AA082 AA111 AA112 AA122
 AB032 AB152 AB212 AB232
 AB242 AB352 AB432 AC012
 AC022 AC072 AC092 AC102
 AC122 AC182 AC242 AC262
 AC352 AC402 AC422 AC432
 AC442 AC482 AC532 AC542
 AC582 AC642 AC792 AD112
 AD162 AD172 AD512 AD662
 CC03 CC04 CC05 CC07 CC12
 DD21 DD23 DD31 DD41 EE12
 4C088 AB38 AC01 BA08 BA10 CA06
 CA07 NA14 ZA89 ZC20